



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 18 609.3

Anmeldetag: 24. April 2003

Anmelder/Inhaber: elbion AG, 01445 Radebeul/DE

Bezeichnung: 5-Hydroxyindole mit N-Oxidgruppen und deren Verwendung als Therapeutika

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
~~Der Präsident~~
Im Auftrag

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to the official representing the German Patent and Trademark Office.


A small, circular official stamp or seal, partially obscured by the signature.

WEICKMANN & WEICKMANN

Patentanwälte
European Patent Attorneys · European Trademark Attorneys

DIPL.-ING.	H. WEICKMANN (bis 31.1.01)
DIPL.-ING.	F. A. WEICKMANN
DIPL.-CHEM.	B. HUBER
DR.-ING.	H. LISKÄ
DIPL.-PHYS. DR.	J. PRECHTEL
DIPL.-CHEM. DR.	B. BÖHM
DIPL.-CHEM. DR.	W. WEISS
DIPL.-PHYS. DR.	J. TIESMEYER
DIPL.-PHYS. DR.	M. HERZOG
DIPL.-PHYS.	B. RUTTENSBERGER
DIPL.-PHYS. DR.-ING.	V. JORDAN
DIPL.-CHEM. DR.	M. DEY
DIPL.-FORSTW. DR.	J. LACHNIT

Unser Zeichen:

 30328P DE/WWpu

Anmelder:

elbion AG

Meißner Straße 191

01445 Radebeul

 5-Hydroxyindole mit N-Oxidgruppen und deren Verwendung als Therapeutika

5-Hydroxyindole mit N-Oxidgruppen und deren Verwendung als Therapeutika

5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft substituierte 5-Hydroxyindole mit N-Oxidgruppen, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten sowie die pharmazeutische Verwendung
10 dieser Verbindungen, die Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 sind, als Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Hemmung der Phosphodiesterase 4-Aktivität insbesondere in immunkompetenten Zellen (z.B. Makrophagen und Lymphozyten) durch die erfindungsgemäßen Verbindungen zu beeinflussen sind.

15

Die Aktivierung von Rezeptoren der Zellmembran durch Transmitter führt zur Aktivierung des "second messenger"-Systems. Die Adenylatcyclase synthetisiert aus AMP und GMP das wirksame cyclische AMP (cAMP) bzw. cyclische GMP (cGMP). Diese führen z.B. in glatten Muskelzellen
20 zur Erschlaffung bzw. in Entzündungszellen zur Hemmung der Mediatorfreisetzung bzw. -synthese. Der Abbau der "second messenger" cAMP und cGMP erfolgt durch die Phosphodiesterasen (PDE). Bisher sind 11 Familien von PDE-Enzymen (PDE1-11) bekannt, die sich durch ihre Substratspezifität (cAMP, cGMP oder beides) und die Abhängigkeit
25 von anderen Substraten (z.B. Calmodulin) unterscheiden. Diese Isoenzyme besitzen unterschiedliche Funktionen im Körper und sind in den einzelnen Zellarten unterschiedlich ausgeprägt (Beavo, J.A., Conti, M. and Heasley, R.J., Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol. Pharmacol. 1994, 46:399-405; Hall, I.P., Isoenzyme selective
30 phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses, Br. J. clin. Pharmacol. 1993, 35:1-7). Durch Hemmung der verschiedenen PDE-Isoenzymentypen kommt es zu einer Kumulation von cAMP bzw. cGMP in den Zellen, was therapeutisch genutzt werden kann (Torphy, T.J., Livi,


G.P., Christensen, S.B. Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma, Drug News and Perspectives 1993, 6:203-214).


In den für allergische Entzündungen wichtigen Zellen (Lymphozyten, Mastzellen, eosinophile Granulozyten, Makrophagen) ist das vorherrschende PDE-Isoenzym der Typ 4 (Torphy, J. T. and Udem, B. J., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. Thorax 1991, 46:512-523). Die Hemmung der PDE 4 durch geeignete Inhibitoren wird daher als wichtiger Ansatz zur Therapie einer Vielzahl allergisch induzierter Erkrankungen betrachtet (Schudt, Ch., Dent, G., Rabe, K., Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press London 1996).

Eine wichtige Eigenschaft von Phosphodiesterase 4 Inhibitoren ist die Hemmung der Freisetzung von Tumornekrosefaktor α (TNF α) aus Entzündungszellen. TNF α ist ein bedeutendes pro-inflammatorisches Cytokin, das eine Vielzahl biologischer Prozesse beeinflusst. Freigesetzt wird TNF α zum Beispiel aus aktivierten Macrophagen, aktivierten T-Lymphozyten, Mastzellen, Basophilen, Fibroblasten, Endothelzellen und Astrozyten im Gehirn. Es wirkt selbst aktivierend auf Neutrophile, Eosinophile, Fibroblasten und Endothelzellen, wodurch verschiedene gewebeerstörende Mediatoren freigesetzt werden. In Monozyten, Macrophagen und T-Lymphozyten bewirkt TNF α die vermehrte Produktion von weiteren proinflammatorischen Cytokinen, wie GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) oder Interleukin-8. Auf Grund seiner entzündungsfördernden und katabolischen Wirkung spielt TNF α bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie Entzündungen der Atemwege, Entzündungen der Gelenke, endotoxischer Schock, Gewebsabstoßungen, AIDS und zahlreichen anderen immunologischen Erkrankungen, eine zentrale Rolle. Für die Therapie solcher mit TNF α verbundener Erkrankungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 somit ebenfalls geeignet.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) sind in der Bevölkerung weit verbreitet und haben auch eine große ökonomische Bedeutung. So verursachen COPD-Erkrankungen ca. 10-15 % aller Krankheitskosten in den entwickelten
5 Ländern und ca. 25 % aller Todesfälle in den USA sind auf diese Ursache zurückzuführen (Norman, P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998). Die WHO schätzt ein, dass COPD innerhalb der nächsten 20 Jahre die dritthäufigste Todesursache sein wird.

10

 Unter dem Krankheitsbild der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) werden verschiedene Krankheitsbilder von chronischen Bronchitiden mit den Symptomen Husten und Auswurf sowie fortschreitender und irreversibler Verschlechterung der Lungenfunktion
15 (besonders betroffen ist die Expiration) zusammengefasst. Der Krankheitsverlauf ist schubförmig und oft durch bakterielle Infektionen kompliziert (Rennard, S. I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998). Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Lungenfunktion
20 stetig ab, die Lunge wird zunehmend emphysematös und die Atemnot der Patienten wird offensichtlich. Diese Erkrankung beeinträchtigt deutlich die Lebensqualität der Patienten (Kurzatmigkeit, geringe Belastbarkeit) und verkürzt signifikant deren Lebenserwartung. Der Hauptrisikofaktor neben Umweltfaktoren ist das Rauchen (Kummer, F.: Asthma und COPD.
25 Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 299-302, 1994; Rennard, S. I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-241S, 1998) und daher sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen. Durch die Veränderung der Lebensgewohnheiten und den Anstieg der Anzahl der Raucherinnen
30 wird sich dieses Bild jedoch in Zukunft verschieben.

 Die gegenwärtige Therapie zielt nur auf die Linderung der Symptome, ohne ursächlich in die Progression der Erkrankung einzugreifen. Der

Einsatz von langwirkenden Beta2-Agonisten (z.B. Salmeterol) eventuell in Kombination mit muscarinergen Antagonisten (z.B. Ipratropium) verbessert die Lungenfunktion durch Bronchodilatation und wird routinemäßig eingesetzt (Norman, P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998).
5 Eine große Rolle bei den COPD-Schüben spielen bakterielle Infektionen, die mit Antibiotika behandelt werden müssen (Wilson, R.: The role of infection in COPD, Chest, 113 (4) Suppl., 242S-248S, 1998; Grossman, R.F.: The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in
10 exacerbations of COPD. Chest, 113 (4) Suppl., 249S-255S, 1998). Die Therapie dieser Erkrankung ist bisher noch unbefriedigend, besonders im Hinblick auf die stetige Abnahme der Lungenfunktion. Neue Therapieansätze, die an Entzündungsmediatoren, Proteasen oder Adhäsionsmolekülen angreifen, könnten sehr erfolgversprechend sein
15 (Barnes, P.J.: Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development, TiPS 10 (19), 415-423, 1998).

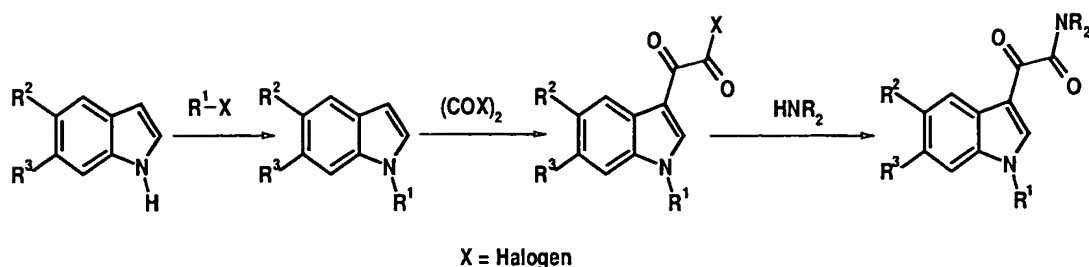
Unabhängig von den die Erkrankung komplizierenden bakteriellen Infektionen findet man in den Bronchien eine chronische Entzündung,
20 welche durch neutrophile Granulozyten dominiert wird. Für die beobachteten strukturellen Veränderungen in den Atemwegen (Emphysem) werden u.a. die durch neutrophile Granulozyten freigesetzten Mediatoren und Enzyme verantwortlich gemacht. Die Hemmung der Aktivität der neutrophilen Granulozyten ist somit ein
25 rationaler Ansatz, um ein Fortschreiten der COPD (Verschlechterung der Lungenfunktionparameter) zu verhindern oder zu verlangsamen. Ein wichtiger Stimulus für die Aktivierung der Granulozyten ist das pro-inflammatorische Cytokin $\text{TNF}\alpha$ (tumour necrosis factor). So ist bekannt, dass $\text{TNF}\alpha$ die Bildung von Sauerstoff-Radikalen durch neutrophile
30 Granulozyten stimuliert (Jersmann, H.P.A.; Rathjen, D.A. and Ferrante, A.: Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by $\text{TNF}\alpha$, Infection and Immunity, 4, 1744-1747, 1998). PDE4-Inhibitoren können sehr wirksam die Freisetzung von $\text{TNF}\alpha$ aus einer Vielzahl von

Zellen hemmen und somit die Aktivität der neutrophilen Granulozyten unterdrücken. Der unspezifische PDE-Inhibitor Pentoxifylline ist in der Lage, sowohl die Bildung von Sauerstoff-Radikalen als auch die Phagozytosefähigkeit von neutrophilen Granulozyten zu hemmen
5 (Wenisch, C.; Zedtwitz-Liebenstein, K.; Parschalk, B. and Graninger, W.: Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability assessed by flow cytometry, Clin. Drug Invest., 13(2):99-104, 1997).

10 Es sind bereits verschiedene PDE 4 Inhibitoren bekannt. Vorrangig handelt es sich dabei um Xanthin-Derivate, Rolipram-Analoga oder Nitraquazon-Abkömmlinge (Übersicht in: Karlsson, J.A., Aldos, D., Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma, Exp. Opin. Ther. Patents 1997, 7: 989-1003). Keine dieser Verbindungen konnte
15 bisher bis zur klinischen Anwendung gebracht werden. Es musste festgestellt werden, dass die bekannten PDE4-Inhibitoren auch verschiedene Nebenwirkungen, wie Nausea und Emesis, besitzen, die bisher nicht ausreichend zurückgedrängt werden konnten. Deshalb ist die Entdeckung neuer PDE4-Inhibitoren mit besserer therapeutischer Breite
20 erforderlich.

Indol-3-ylglyoxylsäureamide und Verfahren zu deren Herstellung wurden bereits mehrfach beschrieben. In allen Fällen wurden in 3-Position unsubstituierte Indole, die durch Substitution in der Position 1 eines
25 kommerziell erhältlichen Indols synthetisiert werden, durch Umsetzung mit Oxalsäurehalogeniden in Indol-3-ylglyoxylsäure-halogenide überführt, die anschließend durch Reaktion mit Ammoniak bzw. mit primären oder sekundären Aminen die entsprechenden Indol-3-ylglyoxylsäureamide ergeben. (Schema 1)

Schema 1:



5 So werden in den Patenten US 2,825,734 und US 3,188,313 verschiedene Indol-3-ylglyoxylsäureamide beschrieben, die gemäß der im Schema 1 dargestellten Weise hergestellt werden. Diese Verbindungen wurden als Zwischenprodukte für die Herstellung von durch Reduktionen entstehenden Indolderivaten verwendet. Auch im Patent US 3,642,803
10 werden Indol-3-ylglyoxylsäureamide beschrieben.

In *Farmaco* 22 (1967), 229-244 wird die Herstellung von 5-Methoxyindol-3-ylglyoxylsäureamiden beschrieben. Erneut wird das verwendete Indol-Derivat mit Oxalylchlorid umgesetzt und das
15 entstandene Indol-3-ylglyoxylsäurechlorid mit einem Amin zur Reaktion gebracht.

Weiterhin werden auch im Patent US 6,008,231 Indol-3-ylglyoxylsäureamide und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben.
20 Wiederum werden die in Schema 1 dargestellten Reaktionsschritte und -bedingungen verwendet.

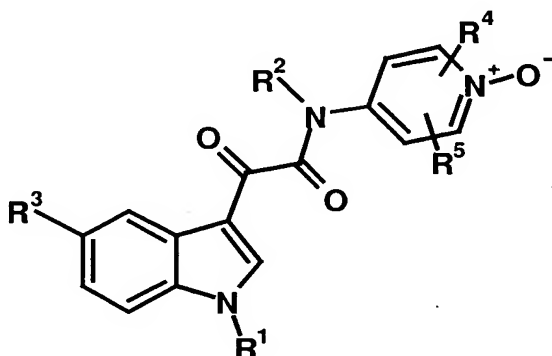
Substituierte 5-Hydroxyindolyl-glyoxylsäureamide und 6-Hydroxyindolyl-glyoxylsäureamide sowie Verfahren zu deren Herstellung und deren
25 Verwendung als PDE4-Inhibitoren wurden erstmals in der Patentanmeldung DE 198 18 964 A1 beschrieben.

7-Azaindol-3-yl-glyoxylsäureamide sind als PDE4-Inhibitoren aus der Patentanmeldung DE 100 53 275 A1 bekannt, welche auch deren

Herstellung und Verwendung als Therapeutika beschreibt.

4- bzw. 7-Hydroxyindol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung als
PDE4-Inhibitoren werden in der Patentanmeldung DE 102 53 426.8
5 vorgeschlagen.

Die Erfindung betrifft substituierte Hydroxyindole der allgemeinen Formel
1,



(1)

worin

R¹

- 15 (i) für -C₁₋₁₀-Alkyl, geradkettig oder verzweigt steht,
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂,
-NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -NHC₆₋₁₄-Aryl, -N(C₆₋₁₄-Aryl)₂,
-N(C₁₋₆-Alkyl)(C₆₋₁₄-Aryl), -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₆-Alkyl, -O-
C₆₋₁₄-Aryl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -S-C₆₋₁₄-Aryl, -SO₃H, -SO₂C₁₋₆-Alkyl,
20 -SO₂C₆₋₁₄-Aryl, -OSO₂C₁₋₆-Alkyl, -OSO₂C₆₋₁₄-Aryl, -COOH,
-(CO)C₁₋₅-Alkyl, -COO-C₁₋₅-Alkyl, -O(CO)C₁₋₅-Alkyl, mit mono-, bi-
oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach
ungesättigten Carbocyclen mit 3-14 Ringgliedern oder/und mit
mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach
25 ungesättigten Heterocyclen mit 5-15 Ringgliedern und 1-6

Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S, sind,

wobei die C_{6-14} -Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit $-C_{1-6}$ -Alkyl, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -Alkyl, $-N(C_{1-6}-Alkyl)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-S-C_{1-6}$ -Alkyl, $-SO_3H$, $-SO_2C_{1-6}$ -Alkyl, $-OSO_2C_{1-6}$ -Alkyl, $-COOH$, $-(CO)C_{1-5}$ -Alkyl, $-COO-C_{1-5}$ -Alkyl oder/und $-O(CO)C_{1-5}$ -Alkyl substituiert sein können, und wobei die Alkylgruppen an den carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-SO_3H$ oder/und $-COOH$ substituiert sein können, oder

(ii) für $-C_{2-10}$ -Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt steht,

gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -Alkyl, $-N(C_{1-6}-Alkyl)_2$, $-NHC_{6-14}$ -Aryl, $-N(C_{6-14}-Aryl)_2$, $-N(C_{1-6}-Alkyl)(C_{6-14}-Aryl)$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-O-C_{6-14}$ -Aryl, $-S-C_{1-6}$ -Alkyl, $-S-C_{6-14}$ -Aryl, $-SO_3H$, $-SO_2C_{1-6}$ -Alkyl, $-SO_2C_{6-14}$ -Aryl, $-OSO_2C_{1-6}$ -Alkyl, $-OSO_2C_{6-14}$ -Aryl, $-COOH$, $-(CO)C_{1-5}$ -Alkyl, $-COO-C_{1-5}$ -Alkyl, $-O(CO)C_{1-5}$ -Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3-14 Ringgliedern oder/und mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Heterocyclen mit 5-15 Ringgliedern und 1-6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

wobei die C_{6-14} -Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit $-C_{1-6}$ -Alkyl, $-OH$, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ -Alkyl, $-N(C_{1-6}-Alkyl)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1-6}$ -Alkyl, $-S-C_{1-6}$ -Alkyl, $-SO_3H$, $-SO_2C_{1-6}$ -Alkyl, $-OSO_2C_{1-6}$ -Alkyl, $-COOH$, $-(CO)C_{1-5}$ -Alkyl, $-O(CO)C_{1-5}$ -Alkyl oder/und $-COO-C_{1-5}$ -Alkyl substituiert sein können,

und wobei die Alkylgruppen an den carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit -OH, -SH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -SO₃H oder/und -COOH substituiert sein können,

5

R² für Wasserstoff oder -C₁₋₃-Alkyl steht,

R³ für eine Hydroxy-Gruppe steht,

- 10 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, -C₁₋₆-Alkyl, -OH, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -NO₂, -CN, -SO₃H, -SO₃-C₁₋₆-Alkyl, -COOH, -COO-C₁₋₆-Alkyl, -O(CO)-C₁₋₅-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₆-Alkyl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -Phenyl oder -Pyridyl stehen, wobei die Phenyl- oder Pyridylsubstituenten ihrerseits
15 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit -C₁₋₃-Alkyl, -OH, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₃-Alkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -NO₂, -CN, -SO₃H, -SO₃-C₁₋₃-Alkyl, -COOH, -COOC₁₋₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₃-Alkyl, -S-C₁₋₃-Alkyl oder/und -O(CO)-C₁₋₃-Alkyl substituiert sein können und wobei die Alkylsubstituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit -OH,
20 -SH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -SO₃H, -SO₃-C₁₋₃-Alkyl, -COOH, -COOC₁₋₃-Alkyl, -O-C₁₋₃-Alkyl, -S-C₁₋₃-Alkyl oder/und -O(CO)-C₁₋₃-Alkyl substituiert sein können.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1, bei denen R¹ ein
25 gegebenenfalls substituierter C₁₋₄-Alkylrest, besonders bevorzugt ein C₁-Rest, mit einem cyclischen Substituenten ist. Die cyclischen Substituenten sind vorzugsweise C₃₋₈-Cycloalkylgruppen oder C₅₋₆-Aryl- oder Heteroarylreste, die mindestens einen Substituenten ausgewählt aus Halogen, d.h. -F, -Cl, -Br oder -I, -OH, -NO₂, -CN und -CF₃ tragen können.

30

Von den Verbindungen der Formel 1 betrifft die Erfindung bevorzugt solche Verbindungen, bei denen R² für Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe steht.

Von den Verbindungen der Formel 1 betrifft die Erfindung bevorzugt solche Verbindungen, bei denen mindestens einer von R^4 und R^5 für ein Halogenatom steht. Besonders bevorzugt stehen R^4 und R^5 für Halogenatome. Besonders bevorzugt sind weiterhin auch die in den
5 experimentellen Beispielen genannten Verbindungen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen gemäß Formel 1.

- 10 Die physiologisch verträglichen Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder organischen Basen erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder
15 Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäure, wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Alginsäure, Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure,
20 Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure, infrage. Als
25 anorganische Basen kommen zum Beispiel Natronlauge, Kalilauge, Ammoniak sowie als organische Basen Amine, bevorzugt jedoch tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, Chinolin, Isochinolin, α -Picolin, β -Picolin, γ -Picolin, Chinaldin oder Pyrimidin, infrage.

30

Des Weiteren können physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Formel 1 dadurch gewonnen werden, dass Derivate, die tertiäre Amino-Gruppen besitzen, in an sich bekannter Weise mit

Quaternierungsmitteln in die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze überführt werden. Als Quaternierungsmittel kommen beispielsweise Alkylhalogenide, wie Methyljodid, Ethylbromid und n-Propylchlorid, aber auch Arylalkylhalogenide, wie Benzylchlorid oder 2-
5 Phenylethylbromid, infrage.

Weiterhin betrifft die Erfindung von den Verbindungen der Formel 1, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, die D-Form, die L-Form und D,L-Mischungen sowie im Falle mehrerer asymmetrischer
10 Kohlenstoffatome die diastereomeren Formen. Diejenigen Verbindungen der Formel 1, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Razemate anfallen, können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit einer optisch aktiven Säure, in die optisch aktiven Isomeren getrennt werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine
15 optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive beziehungsweise diastereomere Verbindung erhalten wird.


Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden pharmakologisch
20 bedeutende Eigenschaften gefunden, die therapeutisch genutzt werden können. Die Verbindungen gemäß Formel 1 können alleine, in Kombination untereinander oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Inhibitoren der Phosphodiesterase 4. Es ist daher Gegenstand dieser Erfindung, dass die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden
30 können, bei denen eine Inhibition der Phosphodiesterase 4 nützlich ist.

Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise Gelenkentzündungen einschließlich Arthritis und rheumatoide Arthritis sowie andere arthritische

Erkrankungen, wie rheumatoide Spondylitis und Osteoarthritis. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Behandlung von Patienten, die unter Osteoporose, Sepsis, septischem Schock, gramnegativer Sepsis, toxischem Schocksyndrom, Atemnotsyndrom, Asthma oder anderen
5 chronischen pulmonalen Erkrankungen, Knochenresorptions-Krankheiten oder Transplantat-Abstoßungsreaktionen oder anderen Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematosus, Multipler Sklerose, Glomerulonephritis und Uveitis, Insulin abhängigem Diabetes mellitus sowie chronischer Demyelinisierung leiden.

10




Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von Infektionen, wie Virusinfektionen und Parasiten-Infektionen, beispielsweise zur Therapie von Malaria, Leishmaniasis, infektionsbedingtem Fieber, infektionsbedingten Muskelschmerzen, AIDS
15 und Kachexien, sowie von nicht-allergischer Rhinitis eingesetzt werden.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls zur Therapie von hyperproliferativen Erkrankungen, insbesondere von Krebserkrankungen, beispielsweise zur Therapie von Melanomen, von
20 Brustkrebs, Lungenkrebs, Darmkrebs, Hautkrebs und von Leukämien verwendet werden.

25



Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Bronchodilatoren und zur Behandlung von Asthma, z.B. zur Asthma-
25 Prophylaxe eingesetzt werden.

30

Die Verbindungen gemäß Formel 1 sind weiterhin Inhibitoren der Akkumulation von Eosinophilen sowie deren Aktivität. Demzufolge können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch bei Erkrankungen
30 eingesetzt werden, bei denen Eosinophile eine Rolle spielen. Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise entzündliche Atemwegserkrankungen, wie Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, atopische Dermatitis, Ekzeme, allergische

Angiitis, durch Eosinophile vermittelte Entzündungen, wie eosinophile Fasciitis, eosinophile Pneumonie und PIE-Syndrom (Pulmonale Infiltration mit Eosinophilie), Urtikaria, ulcerative Colitis, die Crohn-Krankheit und proliferative Hauterkrankungen, wie Psoriasis oder Keratosis.

5

Gegenstand dieser Erfindung ist es, dass die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze auch die LPS-induzierte pulmonale Neutrophilen-Infiltration bei Ratten *in vivo* inhibieren können. Die gefundenen pharmakologisch bedeutsamen Eigenschaften belegen, dass
10 die Verbindungen gemäß Formel 1 und deren Salze sowie pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen oder deren Salze enthalten, zur Behandlung von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen therapeutisch genutzt werden können.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen weiterhin neuroprotektive Eigenschaften und können zur Therapie von Krankheiten verwendet werden, bei denen Neuroprotektion nützlich ist. Solche Erkrankungen sind beispielsweise senile Demenz (Alzheimer's Krankheit), Gedächtnisschwund, Parkinson's Krankheit, Depressionen, Schlaganfälle
20 und Claudikatio intermittens.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Prophylaxe und Therapie von Prostata-Krankheiten, wie beispielsweise benigne Prostata-Hyperplasie,
25 Pollakisurie, Nocturie, sowie die Behandlung von Inkontinenz, von durch Harnsteine ausgelösten Koliken und von männlichen und weiblichen sexuellen Dysfunktionen.

Schließlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls zur
30 Inhibition der Entstehung einer Arzneimittelabhängigkeit bei wiederholtem Einsatz von Analgetika, wie beispielsweise Morphin, sowie zur Verringerung der Toleranzentwicklung beim wiederholten Einsatz von diesen Analgetika verwendet werden.

Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln, Träger- und Zusatzstoffen eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Salze verwendet. Die Dosierung der Wirkstoffe
5 kann je nach Verabfolgungsweg, Alter, Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankungen und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis kann als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden und beträgt in der Regel 0,001-100 mg. Besonders bevorzugt
10 werden Tagesdosierungen von 0,1–50 mg verabreicht.

Als Applikationsform kommen orale, parenterale, intravenöse, transdermale, topische, inhalative und intranasale Zubereitungen infrage. Besonders bevorzugt werden topische, inhalative und intranasale
15 Zubereitungen der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet. Zur Anwendung kommen die üblichen galenischen Zubereitungsformen, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige Lösungen, wässrige oder ölige Suspensionen, Sirup, Säfte oder Tropfen.

20 Feste Arzneiformen können inerte Inhalts- und Trägerstoffe enthalten, wie z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-Gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-
25 Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

30 Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfsstoffe, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze, Zucker oder Zuckeralkohole, zur Regelung des osmotischen Drucks oder

zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten.

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamin-tetraessigsäure und deren nicht-
5 toxische Salze). Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare Polymere in Frage, wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, mikrokristalline Cellulosen, Carboxymethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone, Dextrane oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren,
10 höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykol.

Ölige Suspensionen für parenterale oder topische Anwendungen können
15 vegetabile synthetische oder semisynthetische Öle, wie beispielsweise flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margarin-, Stearin-, Arachin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Linol-, Elaidin-, Bräsidin-, Eruca- oder Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen Alkoholen mit
20 1 bis 6 C-Atomen, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sind, sein. Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen,
25 Polyoxyethylenglyceroltrioleate, Ethyloleat, wachsartige Fettsäureester, wie künstliches Entenbüzeldrüsenfett, Kokosfettsäureisopropylester, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, Polyol-Fettsäureester u.a. Ebenso geeignet sind Silikonöle verschiedener Viskosität oder
30 Fettalkohole, wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder Oleylalkohol, Fettsäuren, wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können vegetabile Öle, wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Erdnußöl oder Sojabohnenöl, Verwendung

finden.

Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen in Frage Wasser oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel. Geeignet sind z.B.
5 Alkohole, wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Polyethylenglykole, Phthalate, Adipate, Propylenglykol, Glycerin, Di- oder Tripropylenglykol, Wachse, Methylcellosolve, Cellosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Cyclohexanon etc.

10

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können, wie beispielsweise Hydroxypropylmethyl-cellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

15

Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamylopektinsemiglykolat,
20 Alginsäure oder Propylenglykol-Alginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan.

25

Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantisolsäure.

Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie z.B. von Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfaten, Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat, polyoxy-
30 ethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Polysorbaten (z.B. Tween), Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpoly-glykoether, Cetyltrimethyl-ammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykoetherorthophosphorsäure-

monoethanolaminsalzen.

Stabilisatoren, wie Montmorillonite, oder kolloidale Kieselsäuren zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der
5 aktiven Substanzen, wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenenfalls erforderlich sein.

10 Zubereitungen zur parenteralen Applikation können in separaten Dosiseinheitsformen, wie z.B. Ampullen oder Vials, vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wässrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen aber auch Suspensionen. Diese Injektionsformen können als Fertigpräparat zur
15 Verfügung gestellt werden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, z.B. des Lyophilisats, gegebenenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

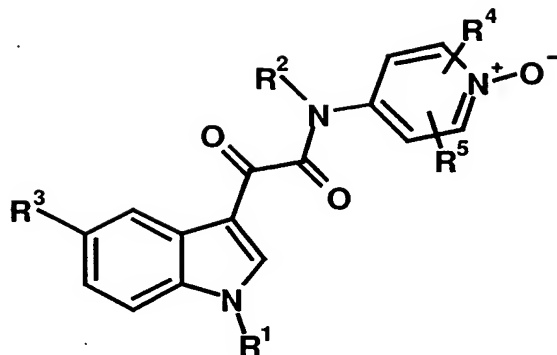
20 Intranasale Zubereitungen können als wässrige oder ölige Lösungen bzw. als wässrige oder ölige Suspensionen vorliegen. Sie können auch als Lyophilisate vorliegen, die vor der Anwendung mit dem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

25 Die Herstellung, Abfüllung und Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

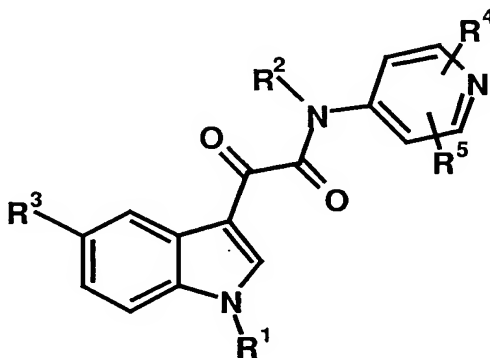
30

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit den zuvor dargestellten Bedeutungen von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 hergestellt,



(1)

indem Indol-3-ylglyoxylsäureamide der Formel 2 mit identischer
5 Bedeutung von R¹, R² und R⁵



(2)

worin R³ für -OR⁶ steht, und R⁶ für eine Abgangsgruppe, z.B. für Alkyl-,
10 Cycloalkyl-, Arylalkyl-, Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-,
Aminocarbonyl-, N-substituierte Aminocarbonyl-, Silyl-, Sulfonyl-Gruppen
sowie Komplexbildner, wie zum Beispiel Verbindungen der Borsäure, der
Phosphorsäure sowie kovalent oder koordinativ gebundene Metalle, wie
Zink, Aluminium oder Kupfer, steht,
15 in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit einem Oxidationsmittel,
z.B. einer organischen Persäure, vorzugsweise mit m-Chlorperbenzoe-
säure oder/und Peressigsäure, zu den erfindungsgemäßen Verbindungen
der Formel 1, worin R³ für -OR⁶ steht, oxidiert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 werden durch Abspaltung der noch in R^3 enthaltenen Abgangsgruppe R^6 freigesetzt.

Für die Abspaltung des Substituenten $-R^6$ werden sowohl Säuren als
5 auch Basen, wie beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure bzw. Natronlauge, Kalilauge sowie Natrium- oder Kaliumcarbonat, aber auch aktivierende Lewis-Säuren, wie beispielsweise $AlCl_3$, BF_3 , BBr_3 oder $LiCl$, eingesetzt. Die Abspaltungsreaktion erfolgt jeweils in Abwesenheit oder in Gegenwart
10 zusätzlicher Aktivatoren, wie beispielsweise Ethan-1,2-dithiol oder Benzylmercaptan, sowie Etherspaltungen, mittels Wasserstoff, unter erhöhtem Druck oder unter Normaldruck, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium- oder Iridium-Katalysatoren.

15 Beispiele

Beispiel 1:

Exemplarisches Herstellungsverfahren für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel 1

20

1.1 Herstellung von N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]glyoxylsäureamid

12 g N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-[5-benzyloxy-1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-
25 glyoxylsäureamid werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von 11,4 g m-Chlorperbenzoesäure (77 %ig) in 30 ml Essigsäure zugetropft. Das Gemisch wird 7 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe einer gesättigten Kaliumcarbonat-Lösung wird das Reaktionsgemisch auf pH 8 eingestellt.
30 Es wird noch eine Stunde intensiv gerührt. Danach werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit 100 ml Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 50 ml Isopropanol ausgerührt. Das Kristallisat wird abgetrennt und mit 50 ml

Ethanol aufgekocht. Das kristalline Produkt wird abgetrennt und getrocknet.

Ausbeute: 2 g (16,1 % d.Th.)

5

1,8 g des so gewonnenen N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-[5-benzyloxy-1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylsäureamids werden in 50 ml Dichlormethan gelöst. Es wird zum Rückfluss erhitzt und eine Lösung von 0,7 ml BBr₃ in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Danach wird das Gemisch
10 weitere 3 Stunden unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Kühlung auf 10 °C werden 50 ml einer 1M NaHCO₃-Lösung zugegeben, wodurch ein pH von 8–9 erreicht wird. Dabei muss die Temperatur unterhalb von 20 °C gehalten werden. Es werden noch 3 Stunden nachgerührt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und
15 getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

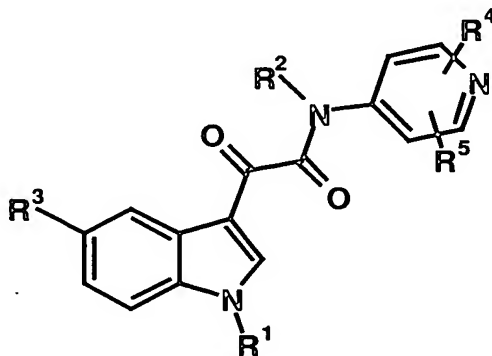
Ausbeute: 1,1 g (72,8 % d. Th.)

Schmelzpunkt: 245-248 °C

20 1.2 Herstellung weiterer Verbindungen

Unter Verwendung des angegebenen Herstellungsverfahrens können zahlreiche weitere Verbindungen der Formel 1 hergestellt werden, von denen folgende beispielhaft angeführt werden:

25



(1)

Verbindung	-R ¹	-R ²	-R ³	-R ⁴	-R ⁵
1	4-Fluorbenzyl-	-H	-OH	3-Cl	5-Cl
2	4-Chlorbenzyl-	-H	-OH	3-Cl	5-Cl
3	4-Fluorbenzyl-	-H	-OH	-H	-H
4	2,4-Dichlorbenzyl-	-H	-OH	3-Cl	5-Cl
5	3-Nitrobenzyl-	-H	-OH	3-Cl	5-Cl
6	2,6-Difluorbenzyl-	-H	-OH	3-Cl	5-Cl
7	Isobutyl-	-H	-OH	3-Cl	5-Cl
8	Cyclopropylmethyl-	-H	-OH	3-Cl	5-Cl
9	4-Hydroxybenzyl-	-H	-OH	3-Cl	5-Cl
10	4-Fluorbenzyl-	-CH ₃	-OH	3-Cl	5-Cl

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind starke Inhibitoren der Phosphodiesterase 4. Ihr therapeutisches Potential wird *in vivo*, beispielsweise durch die Hemmung der asthmatischen Spätphase-Reaktion (Eosinophilie), sowie durch die Hemmung der LPS-induzierten Neutrophilie bei Ratten belegt.

Beispiel 2: Inhibition der Phosphodiesterase 4

Die PDE4-Aktivität wird mit Enzympräparationen aus humanen polymorphkernigen Lymphocyten (PMNL) bestimmt. Humanes Blut (buffy coats) wurde mit Citrat anticoaguliert. Durch eine Zentrifugation bei 700 x g für 20 Minuten bei Raumtemperatur (RT) wird das thrombocytenreiche

Plasma im Überstand von den Erythrocyten und Leukocyten getrennt. Die PMNLs für die PDE4-Bestimmung werden durch eine folgende Dextrasedimentation und anschließende Gradientenzentrifugation mit Ficoll-Paque isoliert. Nach einem zweimaligen Waschen der Zellen werden
5 die noch enthaltenen Erythrocyten durch die Zugabe von 10 ml hypotonischem Puffer (155 mM NH_4Cl , 10 mM NaHCO_3 , 0,1 mM EDTA, pH=7,4) innerhalb von 6 Minuten bei 4 °C lysiert. Die noch intakten PMNLs werden noch zwei Mal mit PBS gewaschen und mittels Ultraschall lysiert. Der Überstand einer einstündigen Zentrifugation bei 4 °C bei 48000 x g
10 enthält die cytosolische Fraktion der PDE4 und wird für die PDE4-Messungen eingesetzt.

Die Phosphodiesteraseaktivität wird mit einer modifizierten Methode der Firma Amersham Pharmacia Biotech, einem SPA-Assay (Scintillation
15 Proximity Assay), durchgeführt.

Die Reaktionsmischungen enthalten Puffer (50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl_2 , 100 μM cGMP), die Inhibitoren in variablen Konzentrationen und die entsprechende Enzympräparation. Durch die Zugabe des Substrates, 0.5
20 μM [^3H]-cAMP, wird die Reaktion gestartet. Das Endvolumen beträgt 100 μl . Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt. Die DMSO-Konzentration im Reaktionsgemisch beträgt 1 % v/v. Bei dieser DMSO-Konzentration wird die PDE-Aktivität nicht beeinflusst. Nach dem Start der Reaktion mittels Substratzugabe werden die Proben 30 Minuten
25 bei 37 °C inkubiert. Durch die Zugabe einer definierten Menge SPA-Beads wird die Reaktion gestoppt und die Proben nach einer Stunde im Betacounter gemessen. Die unspezifische Enzymaktivität (der Blank) wird in Gegenwart von 100 μM Rolipram ermittelt und von den Testwerten subtrahiert. Die Inkubationsansätze des PDE4-Assays enthalten 100 μM
30 cGMP, um eventuelle Verunreinigungen durch die PDE 3 zu hemmen.

Für die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich der Inhibition der Phosphodiesterase 4 IC_{50} -Werte im Bereich von 10^{-9} bis 10^{-5}

M bestimmt. Die Selektivität gegenüber den PDE-Typen 3, 5 und 7 beträgt Faktor 100 bis 10.000.

Beispiel 3:

5 Hemmung der Spätphasen-Eosinophilie 48 h nach inhalativer Ovalbuminchallenge an aktiv sensibilisierten Brown Norway Ratten

Die Hemmung der pulmonalen Eosinophilen-Infiltration durch die erfindungsgemäßen Substanzen wird an aktiv gegen Ovalbumin (OVA) sensibilisierten männlichen Brown Norway Ratten (200-250 g) geprüft. Die Sensibilisierung erfolgt durch subcutane Injektionen einer Suspension aus 10 µg OVA zusammen mit 20 mg Aluminiumhydroxid als Adjuvans in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung pro Tier am Tag 1, 14 und 21. Zusätzlich dazu erhalten die Tiere zu den gleichen Zeitpunkten *Bordetella pertussis* vaccine Verdünnung pro Tier 0,25 ml i.p. gespritzt. Am 28. Versuchstag werden die Tiere einzeln in offene 1 l Plexiglasboxen gesetzt, die an ein Kopf-Nasen Expositionsgerät angeschlossen sind. Die Tiere werden einem Aerosol aus 1,0 %iger Ovalbuminsuspension ausgesetzt (Allergen-Challenge). Das Ovalbumin-Aerosol wird durch einen mit Druckluft (0,2 MPa) betriebenen Vernebler (Bird micro nebulizer, Palm Springs CA, USA) erzeugt. Die Expositionszeit beträgt 1 Stunde, wobei Normalkontrollen mit einem Aerosol aus 0,9 %iger Kochsalzlösung ebenfalls 1 Stunde lang vernebelt werden.

25 48 Stunden nach der Allergen-Challenge kommt es zu einer massiven Einwanderung von eosinophilen Granulozyten in die Lungen der Tiere. Zu diesem Zeitpunkt werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit 3 x 4 ml Hank's Balance-Lösung durchgeführt. Die Gesamtzellzahl und die Anzahl der eosinophilen Granulozyten der gepoolten BAL-Flüssigkeit werden anschließend mit einem automatischen Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon H1E) bestimmt. Für jedes Tier werden die Eosinophilen (EOS) in der BAL

in Mio/Tier berechnet: $\text{EOS}/\mu\text{l} \times \text{BAL-Recovery (ml)} = \text{EOS/Tier}$.

Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit physiologischer Kochsalzlösung und Vernebelung mit OVA-Lösung) mitgeführt. Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie der mit Substanz
5 behandelten Versuchsgruppe wird nach folgender Formel berechnet:

$$\{((\text{OVAC} - \text{SC}) - (\text{OVAD} - \text{SC})) / (\text{OVAC} - \text{SC})\} \times 100 \% = \text{\% Hemmung}$$

10 (SC = Vehicel behandelte und mit 0,9 %iger Kochsalzlösung gechallenge
Kontrollgruppe; OVAC = Vehicel behandelte und mit 1 %iger
Ovalbuminsuspension gechallenge Kontrollgruppe; OVAD = Substanz
behandelte und mit 1 %iger Ovalbuminsuspension gechallenge
Versuchsgruppe)

15

Die Testsubstanzen werden intraperitoneal oder oral als Suspension in 10 % Polyethylenglycol 300 und 0,5 %iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden vor der Allergen-Challenge appliziert. Die Kontrollgruppen werden entsprechend der Applikationsform der Testsubstanz mit dem
20 Vehicel behandelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Spätphasen-Eosinophilie nach intraperitonealer Applikation von 10 mg/kg um 30 % bis 100 % und nach oraler Applikation von 30 mg/kg um 30 % bis 75 %.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit besonders geeignet für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

30

Beispiel 4:

Hemmung der Lipopolysaccharid (LPS)-induzierten Lungen-Neutrophilie in Lewis Ratten

- 5 Die Hemmung der pulmonalen Neutrophilen-Infiltration durch die erfindungsgemäßen Substanzen wird an männlichen Lewis Ratten (250-350 g) geprüft. Am Versuchstag werden die Tiere einzeln in offene 1 l Plexiglasboxen gesetzt, die an ein Kopf-Nasen Expositionsgerät angeschlossen sind. Die Tiere werden einem Aerosol aus einer
- 10 Lipopolysaccharidsuspension (100 µg LPS/ml 0,1 % Hydroxylamin-Lösung) in PBS ausgesetzt (LPS-Provokation). Das LPS/Hydroxylamin-Aerosol wird durch einen mit Druckluft (0,2 MPa) betriebenen Vernebler (Bird micro nebulizer, Palm Springs CA, USA) erzeugt. Die Expositionszeit beträgt 40 Minuten, wobei Normalkontrollen mit einem
- 15 Aerosol aus 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung in PBS ebenfalls 40 Minuten lang vernebelt werden.

- 6 Stunden nach der LPS-Provokation kommt es zu einer maximalen, massiven Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in die Lungen
- 20 der Tiere. Zu diesem Zeitpunkt werden die Tiere mit einer Überdosis Ethylurethan (1,5 g/kg Körpergewicht i.p.) narkotisiert und eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit 3 x 4 ml Hank's Balance-Lösung durchgeführt. Die Gesamtzellzahl und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten der gepoolten BAL-Flüssigkeit werden anschließend mit
- 25 einem automatischen Zelldifferenzierungsgerät (Bayer Diagnostics Technicon H1E) bestimmt. Für jedes Tier werden die Neutrophilen (NEUTRO) in der BAL in Mio/Tier berechnet: $\text{NEUTRO}/\mu\text{l} \times \text{BAL-Recovery (ml)} = \text{NEUTRO/Tier}$.

- 30 Bei jedem Test werden 2 Kontrollgruppen (Vernebelung mit 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung in PBS und Vernebelung mit 100 µg LPS/ml 0,1 % Hydroxylamin-Lösung in PBS) mitgeführt. Die prozentuale Hemmung der Neutrophilie der mit Substanz behandelten Versuchsgruppe wird nach

folgender Formel berechnet:

$$\frac{((\text{LPSC} - \text{SC}) - (\text{LPSD} - \text{SC}))}{(\text{LPSC} - \text{SC})} \times 100 \% = \text{\% Hemmung}$$

5

SC = Vehicel behandelte und mit 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung
gechallengte Kontrollgruppe; LPSC = Vehicel behandelte und mit LPS
(100 µg/ml 0,1 %iger Hydroxylamin-Lösung) gechallengter
Kontrollgruppe; LPSD = Substanz behandelte und mit LPS (100 µg/ml 0,1
10 %iger Hydroxylamin-Lösung) gechallengter Versuchsgruppe.

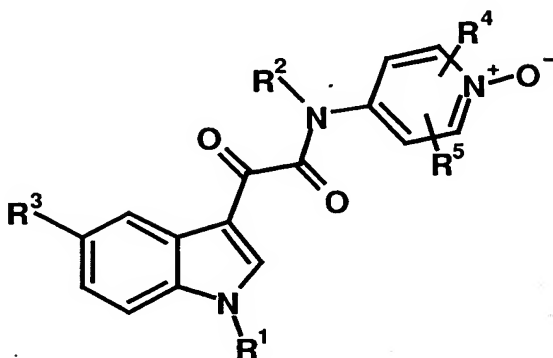
Die Testsubstanzen werden oral als Suspension in 10 %
Polyethylenglycol 300 und 0,5 %iger 5-Hydroxyethylcellulose 2 Stunden
vor der LPS-Provokation appliziert. Die Kontrollgruppen werden
15 entsprechend der Applikationsform der Testsubstanz mit dem Vehicel
behandelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen die Neutrophilie nach
oraler Applikation von 10 mg/kg um 30 % bis 90 % und sind somit
20 besonders geeignet für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Neutrophilen verbunden sind.

Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

5



(1)

worin

R¹

- 10 (i) für -C₁₋₁₀-Alkyl, geradkettig oder verzweigt steht, gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -NHC₆₋₁₄-Aryl, -N(C₆₋₁₄-Aryl)₂, -N(C₁₋₆-Alkyl)(C₆₋₁₄-Aryl), -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₆-Alkyl, -O-C₆₋₁₄-Aryl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -S-C₆₋₁₄-Aryl, -SO₃H, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, 15 -SO₂C₆₋₁₄-Aryl, -OSO₂C₁₋₆-Alkyl, -OSO₂C₆₋₁₄-Aryl, -COOH, -(CO)C₁₋₅-Alkyl, -COO-C₁₋₅-Alkyl, -O(CO)C₁₋₅-Alkyl, mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclen mit 3-14 Ringgliedern oder/und mit mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach 20 ungesättigten Heterocyclen mit 5-15 Ringgliedern und 1-6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S, sind, wobei die C₆₋₁₄-Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit -C₁₋₆-Alkyl, -OH, -NH₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, 25 -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₆-Alkyl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -SO₃H, -SO₂C₁₋₆-Alkyl, -OSO₂C₁₋₆-Alkyl, -COOH, -(CO)C₁₋₅-Alkyl, -COO-C₁₋₅-Alkyl oder/und -O(CO)C₁₋₅-Alkyl substituiert sein können, und wobei

die Alkylgruppen an den carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit -OH, -SH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -SO₃H oder/und -COOH substituiert sein können, oder

- 5 (ii) für -C₂₋₁₀-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, steht,
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂,
-NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂, -NHC₆₋₁₄-Aryl, -N(C₆₋₁₄-Aryl)₂,
-N(C₁₋₆-Alkyl)(C₆₋₁₄-Aryl), -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₆-Alkyl,
10 -O-C₆₋₁₄-Aryl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -S-C₆₋₁₄-Aryl, -SO₃H, -SO₂C₁₋₆-Alkyl,
-SO₂C₆₋₁₄-Aryl, -OSO₂C₁₋₆-Alkyl, -OSO₂C₆₋₁₄-Aryl, -COOH,
-(CO)C₁₋₅-Alkyl, -COO-C₁₋₅-Alkyl, -O(CO)C₁₋₅-Alkyl, mit mono-, bi-
oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach
15 ungesättigten Carbocyclen mit 3-14 Ringgliedern oder/und mit
mono-, bi- oder tricyclischen gesättigten oder ein- oder mehrfach
ungesättigten Heterocyclen mit 5-15 Ringgliedern und 1-6
Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,
wobei die C₆₋₁₄-Aryl-Gruppen und die carbocyclischen und
heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder
20 mehrfach mit -C₁₋₆-Alkyl, -OH, -NH₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂,
-NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₆-Alkyl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -SO₃H,
-SO₂C₁₋₆-Alkyl, -OSO₂C₁₋₆-Alkyl, -COOH, -(CO)C₁₋₅-Alkyl, -COO-C₁₋₅-
Alkyl oder/und -O(CO)C₁₋₅-Alkyl substituiert sein können,
und wobei die Alkylgruppen an den carbocyclischen und
25 heterocyclischen Substituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder
mehrfach mit -OH, -SH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -SO₃H oder/und
-COOH substituiert sein können,

R² für Wasserstoff oder -C₁₋₃-Alkyl steht,

R³ für eine Hydroxy-Gruppe steht,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und für
Wasserstoff, -C₁₋₆-Alkyl, -OH, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N(C₁₋₆-Alkyl)₂,
-NO₂, -CN, -SO₃H, -SO₃-C₁₋₆-Alkyl, -COOH, -COO-C₁₋₆-Alkyl, -O(CO)-
5 C₁₋₅-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₆-Alkyl, -S-C₁₋₆-Alkyl, -Phenyl oder
-Pyridyl stehen, wobei die Phenyl- oder Pyridylsubstituenten ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit -C₁₋₃-Alkyl, -OH, -SH, -NH₂,
-NHC₁₋₃-Alkyl, -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, -NO₂, -CN, -SO₃H, -SO₃C₁₋₃-Alkyl,
-COOH, -COOC₁₋₃-Alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C₁₋₃-Alkyl, -S-C₁₋₃-Alkyl
10 oder/und -O(CO)-C₁₋₃-Alkyl substituiert sein können und wobei die
Alkylsubstituenten ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
-OH, -SH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -SO₃H, -SO₃C₁₋₃-Alkyl, -COOH,
-COOC₁₋₃-Alkyl, -O-C₁₋₃-Alkyl, -S-C₁₋₃-Alkyl oder/und -O(CO)-C₁₋₃-Alkyl
substituiert sein können,

15

oder Salze der Verbindungen nach Formel 1.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit einem asymmetrischen
Kohlenstoffatom in der D-Form, der L-Form und D,L-Mischungen
20 sowie im Falle mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome die
diastereomeren Formen.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
25 dass R² für Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe steht.

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4
dadurch gekennzeichnet,
dass mindestens einer von R⁴ und R⁵ für ein Halogenatom steht.

30

5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 ausgewählt aus:

N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid

5 N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid

N-(1-Oxopyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid

10

N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-[1-(2,4-dichlorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid

N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-[5-hydroxy-1-(3-nitrobenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylsäureamid

15

N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-[1-(2,6-difluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid

20 N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-(5-hydroxy-1-isobutylindol-3-yl)-glyoxylsäureamid

N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-(1-cyclopropylmethyl-5-hydroxyindol-3-yl)-glyoxylsäureamid

25

N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-[5-hydroxy-1-(4-hydroxybenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylsäureamid

30 N-(3,5-Dichlor-1-oxopyridin-4-yl)-N-methyl-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäureamid

und physiologisch verträglichen Salzen davon.

6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 ausgewählt aus:

N-(3,5-Dichlor-1-oxypyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-glyoxylsäure-amid und physiologisch verträglichen Salzen davon.

5

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Formel 1,

dadurch gekennzeichnet,

dass man N-(Pyridin-4-yl)-indol-3-ylglyoxylsäureamide der Formel 2 durch Behandlung mit einem Oxidationsmittel in die analogen N-(1-Oxypyridin-4-yl)-indol-3-ylglyoxylsäureamide der Formel 1 überführt und durch Abspaltung einer Schutzgruppe die Verbindungen nach Formel 1 freisetzt.

10

8. Verfahren gemäß Anspruch 7,

15

dadurch gekennzeichnet,

dass man als Oxidationsmittel eine Persäure, insbesondere m-Chlorperbenzoesäure oder/und Peressigsäure verwendet.

9. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der

20

Ansprüche 1 bis 6 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Hemmung der Phosphodiesterase 4 therapeutisch nützlich ist.

10. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der

25

Ansprüche 1 bis 6 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Eosinophilen verbunden sind.

11. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der

30

Ansprüche 1 bis 6 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die mit dem Wirken von Neutrophilen verbunden sind.

12. Verwendung der Verbindungen nach Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 als therapeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen.
- 5 13. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 neben üblichen physiologisch verträglichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise Hilfsstoffen.
- 10 14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu
15 pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht werden.
15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 und/oder von Arzneimitteln nach
20 Anspruch 13 allein oder in Kombination untereinander oder in Kombination mit anderen pharmazeutischen Wirkstoffen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte 5-Hydroxyindole mit N-Oxidgruppen,
5 Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die
diese Verbindungen enthalten sowie die pharmazeutische Verwendung
dieser Verbindungen, die Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 sind, als
Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Hemmung der
Phosphodiesterase 4-Aktivität insbesondere in immunkompetenten Zellen
10 (z.B. Makrophagen und Lymphozyten) durch die erfindungsgemäßen
Verbindungen zu beeinflussen sind.